

Входящий в состав Эслидина метионин является незаменимой аминокислотой, необходимой для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует нарастанию синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира, что нормализует липидный обмен. В свою очередь дефицит метионина и вследствие этого холина приводил к жировой дегенерации печени у экспериментальных животных [12]. Метионин принимает участие в обмене серосодержащих аминокислот, синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Эссенциальные фосфолипиды и метионин усиливают действие друг друга, что повышает терапевтическую эффективность препарата Эслидин®.

Основная фракция эссенциальных фосфолипидов в препарате Эслидин® представлена фосфатидилхолином (73%). Фосфатидилхолин является основной субстанцией эссенциальных фосфолипидов и имеет в своем составе высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот – линолевой, линоленовой, олеиновой. Он восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал гепатоцитов. По данным С.Д.Подымовой в 100 г печени содержится около 12–14 г фосфолипидов, из которых 70–80% приходится на фосфотидилхолин [13].

В состав препарата Эслидин® (1 капсула) входит 300 мг фосфолипидов (липоид ППЛ-400), 100 мг метионина и масло соевое до 550 мг. Учитывая данный комплексный состав, применение препарата актуально не только у пациентов с НАЖБП, но и при прочих метаболических и токсических поражениях печени, так как процессы метилирования токсичных промежуточных продуктов, предупреждение снижения уровня внутриклеточного глутатиона и повышение концентрации тиолов в реакции транссульфурирования предотвращают накопление токсических метаболитов.

Согласно данным различных авторов показана эффективность Эслидина в комплексном лечении НАЖБП, однако длительность курсов терапии должна составлять от 2 до 4 мес в стандартной дозировке (по 2 капсулы 3 раза в день).

Выводы

Учитывая, что НАЖБП является чрезвычайно распространенной патологией, не имеющей специфической симптоматики, терапевты должны быть ориентированы на выявление пациентов, нуждающихся в медикаментозной коррекции данного состояния. Включение в комплекс терапевтических мероприятий препарата Эслидин® способствует оптимизации обменных процессов в гепатоците, нормализует уровень трансаминаз, что предотвращает нарастание фиброзных изменений печени.

Литература

1. Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2009; 11 (2).
2. Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (5): G852–8.
3. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. ФИ.Комарова, С.И.Рапопорта. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
4. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2008; 2: 29–37.
5. Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Ivashkin V, Drapkin O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
7. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27 (8): 2057–66.
8. Petersen KF, Dufour S, Hariri A et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362 (12): 1082–9.
9. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32 (6): 22–39.
10. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355 (22): 2297–307.
11. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steato-hepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
12. Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Cons. Med.* 2009; 11 (8).
13. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами. *Фарматека*. 2005; 14: 1–5.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат: ЭСЛИДИН (Штада)

Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени

Е.Б.Грищенко, М.И.Щекина

Консультативно-диагностический центр ЗАО «Группа компаний МЕДСИ»

Современный комплекс терапии патологии печени включает два основных направления: этиотропное и патогенетическое. Этиотропная терапия применяется только при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения и направлена на подавление репликации возбудителя заболевания и его элиминацию. Основу патогенетической терапии составляют препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. Именно средства патогенетической терапии принято обозначать термином «гепатопротекторы».

На сегодня гепатопротекция занимает важное место в терапии острых и хронических заболеваний печени. Представители этого класса лекарственных средств нашли широкое применение при различной патологии гепатобилиарной системы. Жировая дистрофия печени, циррозы, вирусные гепатиты, токсическое поражение печени, метаболические нарушения, псориаз – вот далеко не полный перечень заболеваний, при которых в комбинации с другими препаратами активно используются гепатопротекторы.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R.Preisig:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Идеальный гепатопротектор еще не найден или не синтезирован. Но этим требованиям практически в полной мере отвечают гепатопротекторы, содержащие в качестве основного действующего вещества эссенциальные фосфолипиды.

Фосфолипиды – это высокоспециализированные липиды, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур организма, главная функция которых состоит в формировании двойного липидного слоя в мембранах. Благодаря сильно выраженным гидрофобным свойствам одной части молекулы и гидрофильности другой части фосфолипиды создают достаточно стойкие двуслойные мембранные структуры, обладающие в то же время необходимой текучестью и обеспечивающие нормальную работу белковых мембранных структур.

По химическому строению фосфолипиды представляют собой эфиры фосфатидной кислоты: в их состав входят глицерин, фосфорная кислота, жирные кислоты и азотсодержащие соединения различных типов (холин, этаноламин, серин, инозитол).

Фосфолипиды – важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеидов плазмы крови и желчи. Без них невозможны многие структурные и метаболические процессы. Они принимают участие в работе нервной системы – в осуществлении функции возбудимости и передачи нервных импульсов. Фосфолипиды мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения.

Эссенциальные (или незаменимые) фосфолипиды (ЭФЛ) в своем составе содержат незаменимые высшие жирные кислоты. Высшие полиненасыщенные жирные кислоты характеризуются большой длиной (1620 атомов углерода) и наличием двойных связей в молекуле. Две и более ненасыщенные связи в молекуле имеют линолевая (С18), линоленовая (С18), арахидоновая (С20) кислоты. Термин «незаменимые» означает, что высшие жирные кислоты, входящие в их состав, не вырабатываются в организме, тем не менее они необходимы для жизнедеятельности, и источником их поступления служит внешняя среда. Известно, что фосфолипиды, содержащиеся в достаточно большом количестве в некоторых продуктах питания (яйцах, печени, мясе, семенах подсолнечника, кукурузе, соевых бобах и др.), не могут рассматриваться в качестве лечебных пищевых источников фосфолипидов, поскольку они содержат другие компоненты (холестерин, масла, эфиры и пр.). Лишь арахидоновая кислота может продуцироваться в организме человека, но для синтеза в качестве субстрата необходима линолевая кислота.

В клинической практике применяется специально разработанная лекарственная субстанция ЭФЛ, активным началом которой являются диглицеридные эфиры холифосфорной кислоты, фосфатидилхолин.

В этом состоит существенное отличие лекарственной субстанции ЭФЛ от фосфолипидов, содержащихся в живых организмах, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты (доля полиненасыщенных фосфатидилхолинов в них не превышает 1,3%).

Гепатопротективное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как одни из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенных жирных кислот в гепатоцитах, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов.

Первые ЭФЛ как лекарственное средство были выделены из соевых бобов путем разработки и использования технологий высокой очистки для лечения токсических (алкогольных) поражений печени. За 50 лет, которые прошли с момента получения лекарственной формы ЭФЛ, были тщательно изучены их фармакологические свойства и терапевтические эффекты как в эксперименте и многочисленных клинических исследованиях, так и в широкой медицинской практике.

Важным свойством эссенциальных жирных кислот, имеющих двойные связи в молекуле, является их мощное антиоксидантное действие (способность блокировать свободные радикалы путем разрыва двойных связей). Дефицит эссенциальных жирных кислот обычно связан с хроническими и острыми повреждениями печени в связи с участием этих молекул в процессах перекисного окисления липидов и регенерации.

Мембраностабилизирующий эффект ЭФЛ основан на повышении активности и текучести мембран, уменьшении плотности в мозаичной модели мембран фосфолипидных элементов и нормализации их проницаемости, активации фосфолипидзависимых ферментов.

Более 20 лет назад было продемонстрировано антифибротическое действие ЭФЛ *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект объясняют воздействием на звездчатые (коллагенпродуцирующие) клетки печени. Введение ЭФЛ снижает уровень активации звездчатых клеток и продукцию проколлагена.

В развитии дефицита эссенциальных жирных кислот при заболеваниях печени играет роль недостаточность питания, в частности, нарушение абсорбции жиров в кишечнике.

Лабораторным подтверждением дефицита высших жирных кислот служит изменение соотношений содержания жирных кислот в сыворотке крови. Наиболее строгим показателем является индекс Holman (отражающий соотношение содержания эйкозатриеновой и арахидоновой кислоты в сывороточных фосфолипидах), используемый наиболее часто. Показатель $>0,2$ указывает на недостаточное содержание эссенциальных жирных кислот в организме.

При острой печеночной недостаточности прогрессирующее снижение содержания арахидоновой кислоты расценивается как неблагоприятный прогностический признак. Это может объясняться тем, что дефицит данного соединения сопровождается снижением синтеза простагландинов, оказывающих регулирующее воздействие на воспалительные реакции и кровоток в печени.

Исходя из биохимических механизмов действия, **в клинической практике ЭФЛ используются по 3 основным направлениям:**

1. При хронических заболеваниях печени и ее токсических поражениях.
2. При патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени.
3. При применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени.

В гепатологии ЭФЛ широко назначают при хронических гепатитах различного генеза, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Они нашли применение при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, лечения отравлений и интоксикаций, предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях.

Исследования последних лет продемонстрировали положительный эффект ЭФЛ, направленный на коррекцию жирового обмена и окисления липопротеидов низкой плотности. Так, в клинических исследованиях получены положительные результаты использования ЭФЛ для уменьшения уровня гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных сахарным диабетом. Обнадеживающие результаты были получены при применении ЭФЛ у больных с ишемической болезнью сердца на фоне инсулинозависимого сахарного диабета, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца при некорректируемой диете. Данные свойства ЭФЛ позволяют их рассматривать не только как гепатопротекторы, но и как средства с антисклеротическим действием. Данное свойство ЭФЛ может иметь важное практическое значение у пациентов кардиологического профиля (с атеросклерозом, метаболическим синдромом), поскольку большинство препаратов с непосредственно гипохолестеринемическим эффектом (например, статины) обладают гепатотоксичностью.

Особое внимание заслуживает комбинированный препарат Эссливер, содержащий кроме субстанции ЭФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноллин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол) лечебные дозы витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, токоферол и никотинамид), что обеспечивает препарату широкий спектр терапевтических свойств.

Витамины дополняют многочисленные эффекты ЭФЛ:

- витамин В₁ защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т.е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуностимулятора;
- витамин В₂ – участник процессов регуляции высшей нервной деятельности;
- витамин В₆ служит коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен;
- витамин В₁₂ обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани;
- витамин РР (никотинамид) участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена;
- витамин Е – мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Подобные свойства позволяют рекомендовать Эссливер Форте в комплексном лечении болезней желчевыводящих путей.

Комбинация разнообразных фосфолипидов с коферментами (витаминами) составляет уже готовые ЭФЛ и запускает разнонаправленные синтезы фосфолипидов, что делает Эссливер Форте строительным материалом под текущие потребности клеток печени.

Действие входящих в состав препарата фосфолипидов и витаминного комплекса направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию различных патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Препарат активно применяется при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе.

Эффективность Эссливера Форте доказана и у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени и алкогольным гепатитом. У пациентов отмечалось статистически значимое снижение выраженности астеновегетативного синдрома, нормализация уровня фракций билирубина, амилазы, восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови. Улучшалась ультразвуковая картина изменений в печени – уменьшение гепатомегалии, снижение гиперэхогенности паренхимы.

Эссливер Форте эффективен у больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС): отмечалось значимое снижение уровней холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови, восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы в плазме крови и увеличение их содержания в эритроцитах (при ХНХ – содержания восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы, при ПХЭС – концентрации восстановленного глутатиона). Указанные обстоятельства свидетельствуют, вероятно, о снижении проницаемости мембран и повышении активности системы антиоксидативной защиты организма. После лечения Эссливером Форте у больных ХНХ возрос объемный кровоток в воротной вене.

Препарат следует применять ежедневно по 2 капсулы 2–3 раза в сутки во время еды, проглатывая целиком с достаточным количеством воды. Продолжительность лечения составляет не менее 3 мес. При необходимости срок лечения продлевается или курс лечения повторяется. При псориазе применяют в качестве средства вспомогательной терапии в течение 2 нед по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Эссливер Форте обычно хорошо переносится больными, однако редко может отмечаться чувство дискомфорта в области эпигастрии. Он может применяться и в сочетании с другими гепатопротекторными препаратами, что актуально у пациентов с метаболическим синдромом и наличием сопутствующих заболеваний.

Эссливер Форте обоснованно завоевал признание в медицинской практике. Проведенные клинические исследования доказывают высокую эффективность ЭФЛ в лечении разных заболеваний печени, которые применяются в гепатологии уже более 50 лет. Несмотря на длительное применение, клиническое значение ЭФЛ не уменьшается, а напротив, постоянно возрастает, и круг показаний к использованию расширяется. Опыт использования гепатопротективного комбинированного лекарственного средства Эссливер Форте в клинической практике у больных с хроническими метаболическими заболеваниями печени показал, что препарат способствует замедлению трансформации гепатита любой этиологии в цирроз печени, нормализует липидный и углеводный профиль. За счет комплексного влияния на разные звенья патогенеза позволяет уменьшить число одновременно принимаемых препаратов, способствует повышению приверженности терапии и улучшению качества жизни.

Список использованной литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Кардиология*. 1998; 1: 25–7.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.Н. *Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей*. 1997.
3. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002; 2: 28–31.
4. Гуревич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? *Клин. фармакология*. 2004; 1: 1–5.
5. Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л. и др. Эффективность применения Эссливера Форте при болезнях желчевыводящей системы. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004; 5.
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Использование гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Архив газеты «Медицинский вестник»*. 2007; 18.
7. Резникова М.М. Лечение эритродермий. *РМЖ*. 1998; 6 (6).
8. Сергеева С.А., Озерова И.Н. Сравнительный анализ фосфолипидного состава препаратов Эссенциале форте и Эссливер форте. *Фармация*. 2001; 3: 32–3.
9. Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелкина Л.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Мед. науч. и уч.-метод. журн*. 2002; 9: 82–7.
10. Скатков С.А. Фосфолипиды и их значение в организме человека. *Фарматека*. 2001; 7: 26–30.
11. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003; 10 (73): 10–5.
12. Хазанов А.И. *Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Болезни печени и билиарной системы. Т. 3. М.: Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко*, 2002.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболелания печени и желчных путей: Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросиной, НАМухина. М.: ГЭОТАР-Медицина*, 1999.
14. Abittan Ch, Lieber CS. Alcohol liver disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 1999; p. 257–63.
15. Ernst E. Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 72–80.
16. Henry JA, Moloney C, Rivas C, Goldin RD. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? *Clin Pathol* 2002; 55: 704–7.
17. Klimov AN, Konstantinov VO, Lipovetsky BM et al. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 779–84.
18. Lata J, Dastych M Jr, Senkyrik M et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition. *Vnitř Lek* 2001; 47: 599–603.
19. Lieber CS, Robin SL, Li J et al. Phosphatidylethanolamine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994; 106: 152–9.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат: ЭССЛИВЕР ФОРТЕ (Штада)